

**NEW NON-STEROID-TYPE SUBSTANCE HAVING ANTI-INFLAMMATORY,
ANALGESIC AND/ OR ANTIPYRETIC ACTION AND PHARMACEUTICAL
COMPOSITION CONTAINING THEM**

Publication number: JP6056699 (A)

Publication date: 1994-03-01

Inventor(s): IJIO BONBAADERII

Applicant(s): INDENA SPA

Classification:

- international: A61K31/195; A61K31/54; A61K31/66; A61K45/00; A61P25/04;
A61P29/00; C07C229/44; C07D417/12; C07F9/10;
A61K31/185; A61K31/54; A61K31/66; A61K45/00; A61P25/00;
A61P29/00; C07C229/00; C07D417/00; C07F9/00; (IPC1-
7): A61K45/00; A61K31/195; A61K31/54; A61K31/66; C07F9/10

- European: C07D417/12; C07C229/44

Application number: JP19930170782 19930604

Priority number(s): GB19920012450 19920611

Also published as:

EP0574255 (A1)

EP0574255 (B1)

US5484833 (A)

SG81182 (A1)

HK1000283 (A1)

more >>

Abstract of JP 6056699 (A)

PURPOSE: To obtain a novel material, for medication for rheumatoid arthritis and the like, which consists of a nonsteroid anti-inflammatory, analgesic and antipyretic substance and a salt of phosphatidic acid and which shows excellent anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects by oral or endermic medication. **CONSTITUTION:** This material is obtd. by completely dissolving a basic nonsteroid anti-inflammatory, analgesic and/or antipyretic substance (NSA) [e.g. 2-((2,6-dichlorophenyl)amino)benzene acetate] or a NSA forming a salt by itself, and phosphatidic acid in a solvent such as methylene chloride, vaporizing and drying the methylene chloride soln. under reduced pressure at ≤ 40 deg.C till the solvent is completely removed, dispersing the residue in hexane at 5 deg.C, and filtering it. Thus, the material comprising NSA and salt of phsphatidic acid expressed by the formula (PA represents phosphatidic acid or a mixture of different phosphatidic acids, and x:y is 2:1 to 1:2) is obtd. The obtd. material shows excellent anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects by oral, intestinal or endermic medication.



.....
Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-56699

(43)公開日 平成 6 年(1994) 3 月 1 日

| (51)Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|-------|---------|-----|--------|
| A 6 1 K 45/00 | | 8415-4C | | |
| 31/195 | A B E | 8413-4C | | |
| 31/54 | A A H | 9360-4C | | |
| 31/66 | A A G | 8314-4C | | |
| C 0 7 F 9/10 | B | 7537-4H | | |

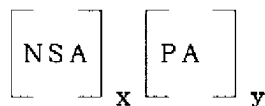
審査請求 未請求 請求項の数15(全 6 頁)

| | | | |
|-------------|----------------------|---------|------------------------------------------------------------|
| (21)出願番号 | 特願平5-170782 | (71)出願人 | 593055502 インデナ エスビーエイ イタリア国20141 ミラノ ビア リバモ ンティ99 |
| (22)出願日 | 平成 5 年(1993) 6 月 4 日 | (72)発明者 | イジオ ボンバーデリー イタリア国 20141 ミラノ ビア リバ モンティ 99 |
| (31)優先権主張番号 | 9 2 1 2 4 5 0 2 | (74)代理人 | 弁理士 斉藤 武彦 |
| (32)優先日 | 1992年 6 月11日 | | |
| (33)優先権主張国 | イギリス (GB) | | |

(54)【発明の名称】 新規な非ステロイド系抗炎症、鎮痛及び／又は解熱作用を有する物質及びそれらを含有する医薬品組成物

(57)【要約】

【構成】 次式で示される塩基性非ステロイド系抗炎症、鎮痛、解熱剤 (NSA) のホスファチジル酸 (PA) 塩及びその調製法：



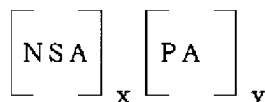
【効果】 本発明による塩は、経口、経腸、経皮的に投与した場合、NSAそれ自身のみの投与の場合よりも優れた抗炎症、鎮痛、解熱効果を発揮する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 非ステロイド系抗炎症、鎮痛及び／又は解熱作用物質（NSA）及びホスファチジル酸よりなる塩。

【請求項2】 式

【化1】

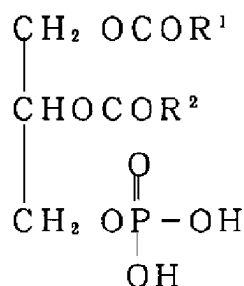


（式中NSAは前項の非ステロイド系抗炎症、鎮痛及び／又は解熱作用物質より誘導されたカチオンを表し、PAはホスファチジル酸又は異なったホスファチジル酸の混合物を表し、X：yは2：1～1：2である）で表される請求項1記載の塩。

【請求項3】 NSAが2-（（2，6-ジクロロフェニル）アミノ）ベンゼン酢酸（ジクロフェナック）又は4-ハイドロキシ-2-メチル-N-2-ピリジニル-2H-1，2-ベンゾチアジン-3-カルボキサミド1，1-ジオキシド（ピロキシカム）である請求項2記載の塩。

【請求項4】 PAが式

【化2】



（式中R₁及びR₂は同一であっても又は異なっているもよく、それぞれは分子式C_nH_{2n+1}、C_nH_{2n-1}又はC_nH_{2n-3}で示すことができるC₁₀₋₂₄アルキル基、C₁₀₋₂₄アルケニル基又はC₁₀₋₂₄アルカジエニル基）である請求項2又は3記載の塩。

【請求項5】 nが15～24である請求項4記載の塩。

【請求項6】 nが15または17である請求項5記載の塩。

【請求項7】 NSAが2-（（2，6-ジクロロフェニル）アミノ）ベンゼン酢酸（ジクロフェナック）又は4-ハイドロキシ-2-メチル-N-2-ピリジニル-2H-1，2-ベンゾチアジン-3-カルボキサミド1，1-ジオキシド（ピロキシカム）より誘導されたカチオンである請求項1から6のいずれかに記載の塩。

【請求項8】 塩基性のNSAと、又はそれ自身で塩を形成しているNSAとホスファチジル酸との反応、該反応は両試薬とも溶液で行う、を含む前項のいずれかに記

載の塩を製造する製造法。

【請求項9】 反応溶媒がハロゲン化炭化水素、ケトン、エーテル又はそれらの混合物より選ばれる請求項8記載の製造法。

【請求項10】 請求項1から7のいずれかに記載の塩及び薬理学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項11】 前項の賦形剤が不飽和植物油を包含する請求項10記載の医薬組成物。

【請求項12】 薬理学的に活性な物質が請求項1から7までのいずれかに記載の塩であることを特徴とする、NSAを期間中遊離することが出来る持続性薬物遊離医薬組成物。

【請求項13】 薬理学的に活性な物質を経皮的に遊離することに適合した、請求項12記載の持続性薬物遊離医薬組成物。

【請求項14】 経皮的パッチ、硬膏、又は包帯の形態である請求項13記載の持続性薬物遊離医薬組成物。

【請求項15】 皮膚又は関節の炎症の治療に用いる医薬組成物の製造に於いて、NSAとホスファチジル酸との塩を使用する使用法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は非ステロイド系抗炎症、鎮痛及び／又は解熱化合物の新規な誘導体、それらを製造する製造法及び、それらを含む新規な医薬組成物及び投与形態に関する。更に特別には、さまざまな原因により生じる紅斑、関節の炎症又は細菌に起因する炎症のような表皮的な炎症、又は深部炎症の治療に有用な非ステロイド系抗炎症、鎮痛及び／又は解熱物質の新規な塩の化学療法による使用に関する。本明細書中では「非ステロイド系抗炎症、鎮痛及び／又は解熱物質」の表現として省略語「NSA」が使用されている。

【0002】

【従来の技術】広く使用されている典型的なNSA化合物にはアセチルサルチル酸（アスピリン）、4-（2-メチルプロピル）ベンゼン酢酸（イブフェナック）、α-メチル-4-（2-メチルプロピル）ベンゼン酢酸（イブプロフェン）及び1-（4-クロロベンゾイル）-5-メトキシ-1H-インドール-3-酢酸（インドメタシン）などがある。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながらこれらのNSA化合物は経口で投与される場合、胃を刺激する傾向があり、引いては出血、潰瘍を引き起こす結果となる欠点を有している。市販されているNSA剤の更なる欠点は、それらは通常水溶性が高いために脂質に分配されるに適合した剤形に変えることが困難なことである。更に市販の投与形態は経皮的な投与に適合していないばかりではなく、便宜な持続性遊離剤形にすることにも適合していない。これらの欠点を避けることを意として一群

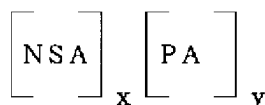
のNSA化合物が開発されて来た。それらは塩基性の窒素原子をもつ、例えば1級、2級又は3級の窒素原子を有するか又はアミド基のようなそれ以外の種類の窒素原子を有する一群のNSA化合物である。例えば2-((2,6-ジクロロフェニル)アミノ)ベンゼン酢酸(ジクロフェナック)及び4-ヒドロキシ-2-メチル-N-2-ピリジニル-2H-1,2-ベンゾチアジン-3-カルボキサミド-1,1-ジオキシド(ピロキシカム)がそれである。

【課題を解決するための手段】

【0004】我々はこれらの欠点を回避した新規な一群のNSA誘導体をここに開発した。即ち、本発明によって、ホスファチジル酸と塩基性NSAとの塩を提供する。一般的には、本発明による塩形成に使用され塩基性NSAは、1個又はそれ以上の塩基性窒素原子、例えば1級、2級又は3級のアミノ基を有するNSAである。本発明による塩は式：

【0005】

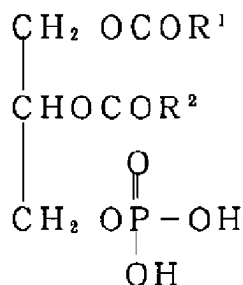
【化3】



【0006】(式中NSAは非ステロイド系抗炎症、鎮痛及び／又は解熱物質を表し、PAはホスファチジル酸又は異なったホスファチジル酸の混合物を表し、X:yは2:1~1:2を表す)によって示すことが出来る。本発明の新規な塩に於いては、非ステロイド系抗炎症、鎮痛及び／又は解熱物質は、好ましくはジクロフェナック(2-((2,6-ジクロロフェニル)アミノ)ベンゼン酢酸)又はピロキシカム(4-ヒドロキシ-2-メチル-N-2-ピリジニル-2H-1,2-ベンゾチアジン-3-カルボキサミド-1,1-ジオキシド)である。ここで用いられている「ホスファチジル酸」なる語は式

【0007】

【化4】



【0008】(式中R₁, R₂は同じであっても異なってもよく、それぞれC₁₀₋₂₄アルキル基、C₁₀₋₂₄アルケニル基又はC₁₀₋₂₄アルカジエニル基を表す。該基は分子式C_nH_{2n+1}, C_nH_{2n-1}又はC_nH_{2n-3}で表してもよく、好ましく

はnが15~24、最も好ましくはnは15又は17である)を有する化合物として表すことが出来る。

【0009】更に特記すれば本発明は経口、経腸、経皮又は経上皮で投与したときに生物学的利用度(bioavailability)が増加する塩基性NSAとホスファチジル酸との新規な塩に関する。以下に記述するように、経皮及び経上皮投与経路は、本発明による新規物質に対して選ばれた投与ルートである。本発明による新規塩は高い親油性物質であり又、経口又は経皮又は経表皮で投与したとき、高いレベルの生物学的利用度を示すものである。局所炎症を治療するために拌創膏又は適宜なゲル剤又は適宜な医薬製剤によってとり込まれそこでは適宜な薬剤濃度がすみやかに疾病を軽減する、そのような場合には本発明の塩は非常に価値のあるものである。

【0010】本化合物は皮膚科、整形外科、内科の領域で使用するのに適しており、炎症に起因する疼痛や発熱の全身的な治療に広く適用することができる。本発明の更なる態様は、本発明による塩、好ましくは上記で述べた塩を含む医薬組成物及び薬理的に許容される賦形剤を提供することである。本発明による塩は、薬理的に活性な物質(非ステロイド系抗炎症、鎮痛及び／又は解熱物質)を期間中持続して遊離することが出来る剤形に適合しており、特に経皮的に薬理的に活性な物質を遊離する場合によく適合している。

【0011】本目的のためには、継続的な遊離剤形としては、好ましくは経皮的な貼剤、硬膏又は包帯である。本発明になる塩は、(a)塩基性NSAと(b)1種又はそれ以上のホスファチジル酸、該反応物質は遊離型であってもよいし、又、塩を構成していてもよい、との塩化反応によって調製することが出来る。本塩化反応は、好適には両反応試薬の溶液にて実施される。溶媒としては好適にはハロゲン化炭化水素、ケトン、エーテル及びそれらの混合物より選ばれる。塩化反応試薬として使用する好適なホスファチジル酸は、天然品であるか又は合成品である。通常これらのホスファチジル酸はアシル側鎖(これらは同じであってもよいし又異なってもよく、又飽和であってもよいし又不飽和であってもよい)を有し、グリセロールの酸素原子とエステル結合によってつながっている。天然のホスファチジル酸は、それらが起源とする植物又は動物の組織に於いて存在する天然の比率に対応した比率で異なった脂肪酸を有するものである。

【0012】塩化反応は正常には非プロトン性溶媒中で実施され、通常遊離塩基型のNSA又は弱酸で塩にしたNSAと遊離型ホスファチジル酸より調整される。別法として塩化反応は、塩交換反応(二重分解反応)によっても実施することができ、この場合X⁻アニオンをもつNSAの塩はY⁺カチオンをもつホスファチジル酸と反応し、生成したY⁺X⁻は基本的には溶媒に不溶であ

る。一例としては、NSA塩酸塩とホスファチジル酸ナトリウム塩又はカリウム塩の反応である。このようにして得られたNSAの塩は非プロトン性溶媒に易溶であり、その溶液を濃縮することによりNSA塩を単離することが出来る。又必要あれば溶液を蒸発乾固するか又は、ヘキサン又は石油エーテルのような不溶の溶媒を用いてNSA塩を不溶化することにより単離される。

【0013】該塩は反応試薬のモル比反応(1M:1M)によって正常には取得出来るものである。塩化反応は通常選択した溶媒中で完全に溶解した時点で完了する。水を加えて処理すると、本発明による新規な塩はミセル状となり、非水溶性の親油性有機溶媒中に定量的に分配される。本発明による塩は、最も極性の大きい中核、即ち塩基性のNSAによって構成されている分子の部分を含み込むアシル側鎖をもつことによって親油性となり、その結果該塩は、水性溶媒中でリン脂質小胞となって微小分散するものと信じられている。驚くべきことに本発明の新規な塩をゲル状水性微小分散溶液(lipogels)で投与するか又は身体のいろいろな部位に適用できる、薬剤の遊離を調製した硬膏(プラスター)によって処置した場合、該塩はNSAの従来の投与形態をはるかに超えた利点をもっていることが判明したことである。この投与形態に於いては、本発明による塩はその活性にさらに良好な効果を付与する意味で違ったレベルの生物学的利用効果をもつものであることが示された。NSAの親油性の塩、即ち遊離を制御した剤形、特にリン脂質小胞剤形、或いはリン脂質小胞様剤形にて投与された場合その薬剤はすみやかに細胞に作用し、組織に浸透し、作用すべき望ましい部位に容易に到達するものであることが見出された(そしてこのことは本発明の最も重要な態様の一つである)。

【0014】本発明の目的の一つは、これらの新規な化合物がリウマチ様関節炎引いてはこれが原因となる変性関節炎の治療剤として局所に投与することである。これら新規塩は上記の部位に10~2000mgの量を1日1回又はそれ以上投与することが出来る。もし慢性的の炎症に対して不変の効果を得たい場合、必要な治療効果を生み出すに充分な量を、治療の必要な器官に薬剤を絶えず供給することが必要であることは言うまでもない。本発明による塩を使用することによってこの事柄が全うされるであろう。遊離を制御した経皮的な薬剤形態

が、有効薬が必要としていない部位又は耐容性のない部位(例えば胃)への移行が最少限度であり、目的の器官に充分に移行することが出来るがゆえに、該薬剤形態が本発明による新規な塩の好適な剤形であることは明らかである。本目的のためには遊離を制御した硬膏が特に有効であることが立証されている。

【0015】該塩のリポゲルの形で提供されたリン脂質小胞型剤形は、通常のリン脂質の存在下又は非存在下で有効であることが又立証されている。硬膏剤形は、長期間の投与の場合特に実質的であることも又立証されている。

【0016】本発明による塩は、他の剤形例えば油性溶液剤、ゲル剤、軟膏、クリーム、ローション、錠剤、カプセル、坐剤及び閉鎖性包帯のような剤形でとり込まれ、投与することが出来る。本発明による塩の一つの特徴は、ザイメン酸のエステル又はエイコサペンタン酸のエステルのようなバソキネティック(Vasokinetic)な作用をもつ不飽和植物油に溶解することが出来ることである。本発明による塩が自由に溶解する植物油は、該塩が組織に浸透することを容易にする好適な担体となり得る。該油性基質に溶解した抗炎症性塩の溶液は、乾癬及び微小循環の変化に関係した炎症である多くの皮膚病の治療に使用することが出来る。本発明による塩は、水性微小分散溶液、又はリポゲル、又は通常のゲル、及び乳剤の形で上肢部及び下肢部のような身体の大部分について、深い炎症を治療するために適用することが出来る。

【0017】本発明による塩は、該塩が表面組織に、より有効に浸透し、作用部位に長時間滞留することにより、上記で述べた理由で、NSAそれ自身を投与する場合よりはより有効な結果を与える。以下の薬理データは本発明による新規な塩の使用について記述したものであり、市販のNSAよりも利点のあることを示している。最初の試験は、ブライら(Bri P. et al., Agents and Actions 17, 347 (1985))によって示された方法を使用し、マウスについてクロトン油で誘発した浮腫に対する治療効果の試験である。試験結果は表1に示されている。

【0018】

【表1】

表1 マウスについてのクロトン油誘発浮腫に対するジパルミチルホスファチジル酸とジクロフェナックの治療効果

| 化合物 | 投与量 ($\mu\text{M}/\text{動物}$) | 浮腫の減少% |
|-----------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------|
| コントロール | — | — |
| ホスファチジル酸 (PhA) | 0.3 μM 0.5 μM | 12.5 32.6 |
| ジクロフェナック (DicF) | 0.1 μM 0.3 μM 1 μM | — 18.2 27.2* |
| DicF-PhA塩 | 0.3 μM 0.5 μM 1 μM | 49.2* 65.1* 84.2* |

* $p < 0.05$ (スチュウデント t 試験)

【0019】第2番目の試験ではラットの前肢に細菌毒素 (Freund adjuvant) の注射によって誘発されたリウマチ様関節炎に対する治療効果である。本試験に於いてはラットの前肢は塩の水性微粒子溶液によって局所的に治療され、ヒトの局所治療を示唆するものである。薬剤は水中微小粒子拡散剤として局所的に使

用され、関節炎及びその治療測定値はウィンターら (Winter and Nuss, 1966) の方法により誘発し、測定した。

【0020】

【表2】

表2 ラットに於けるジパルミチルホスファチジル酸のピロキシカム塩の抗関節炎作用

| 試験薬剤 | ラットの匹数 | 投与量 ($\mu\text{M}/\text{動物}$) | 前肢容積の減少度 |
|----------------|----------------|------------------------------------|----------------------|
| ピロキシカム (PiC) | 12 12 11 | 20 40 60 | 14% 22%* 28%* |
| ホスファチジル酸 (PhA) | 12 | 100 | — |
| DicF-PhA塩 | 12 12 10 | 60 120 180 | 35%* 62%* 73%* |

* $p < 0.05$ (スチュウデント t 試験)

【0021】

【実施例】

実施例1

水素化されたダイズ ホスファチジル酸と2-((2,6-ジクロロフェニル)アミノ)ベンゼン酢酸との塩の調製

2.97gの2-((2,6-ジクロロフェニル)アミノ)ベンゼン酢酸を15mlのメチレンクロライド溶液

の中に攪拌しながら溶解し、該溶液に水素化されたダイズ ホスファチジル酸 (脂肪酸は自然比、酸-アルカリ定量による分子量は698) 7gを加える。両試薬を完全に溶解させ、該メチレンクロライド溶液を減圧下、40℃を超えない温度で溶媒を完全に除去するまで蒸発乾固する。残渣はヘキサン中5℃で拡散し、濾過する。収量9.5g、無定形白色固体、融点測定できず、 $[\alpha]_D$ (濃度0.5%、クロロホルム中) : +6.82,

$^3\text{P-NMR}$: 0.45, 0.03 ppm.

【0022】実施例 2

水素化されたダイズ ホスファチジル酸と4-ハイドロキシ-2-メチル-N-2-ピリジニル-2H-1, 2-ベンゾチアジン-3-カルボキサミド 1, 1-ジオキシドのホスファチジル酸塩との塩の調製

3.3 gの4-ハイドロキシ-2-メチル-N-2-ピリジニル-2H-1, 2-ベンゾチアジン-3-カルボキサミド 1, 1-ジオキシドを15 mlのメチレンクロライド溶液に攪拌しながら溶解し、この溶液に水素化されたダイズホスファチジル酸（脂肪酸は自然比、平均分子量は酸-アルカリ定量により698）7 gを加える。両試薬が完全に溶解した時点で、メチレンクロライド溶液を減圧下、40℃を超えない温度で濃縮乾固して溶媒を完全に除去する。残渣はn-ヘキサン中に5℃で拡散させ、汙過する。収量10 g、無定形白色固体、融点測定できず、 $[\alpha]_D$ （濃度0.5%、クロロホルム中）: +5.77, $^3\text{P-NMR}$: 0.62, 0.25 ppm.

【0023】実施例 3

4-ハイドロキシ-2-メチル-N-2-ピリジニル-2H-1, 2-ベンゾチアジン-3-カルボキサミド 1, 1-ジオキシドのホスファチジル酸塩を含む油性口

ーションの調製

0.5 gの4-ハイドロキシ-2-メチル-N-2-ピリジニル-2H-1, 2-ベンゾチアジン-3-カルボキサミド 1, 1-ジオキシドのホスファチジル酸塩をキシメン酸エチル50 ml中に溶解する；該医薬製剤は直接皮膚に投与され乾癬及び関節炎の治療に有用である。

【0024】実施例 4

4-ハイドロキシ-2-メチル-N-2-ピリジニル-2H-1, 2-ベンゾチアジン-3-カルボキサミド 1, 1-ジオキシドのホスファチジル酸塩を含むリボゲルの調製

100 gのリボゲルを調製するために、1 gの4-ハイドロキシ-2-メチル-N-2-ピリジニル-2H-1, 2-ベンゾチアジン-3-カルボキサミド 1, 1-ジオキシドホスファチジル酸塩を15 gの純粋なダイズホスファチジールコリンと混合する、それから該混合物全体を水83 g中に拡散させる。微小粒子拡散溶液が得られた段階で0.5 gのカルボキシメチルセルロースを粘稠剤として加える。該リボゲル溶液はアトピー性皮膚炎の治療又はリウマチ様関節炎のコアジュバント（Co adjuvant）として有用である。